Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Thrombininduzierte Schocklunge beim Kaninchen. Korrelation von Gerinnungsparametern, Laktat und intravasaler Hämolyse mit morphologischen Veränderungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ERWIN JAUCH
aus Schramberg

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549627_0042

Aus der Abteilung Innere Medizin II
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. H. D. Waller
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Thrombininduzierte Schocklunge beim Kaninchen. Korrelation von Gerinnungsparametern, Laktat und intravasaler Hämolyse mit morphologischen Veränderungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ERWIN JAUCH
aus Schramberg

1980

Dekan:	Prof. Dr. H. Heimann
1. Berichterstatter:	Priv.-Doz. Dr. P. Ostendorf (Prof. Dr. H. D. Waller)
2. Berichterstatter:	Universitätsdozentin Dr. H. Fischbach

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

SOFORTDRUCK H. G. VOGLER TÜBINGEN

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	EINLEITUNG	2
II.	MATERIALIEN	9
	1. Pharmaka	9
	2. Labormaterial und Geräte	10
	3. Versuchstiere	10
III.	METHODEN	11
	1. Tierversuch	11
	a) Anästhesie und Operation	11
	b) Experiment	14
	2. Laboruntersuchungen	16
	3. Röntgenaufnahmen	21
	4. Pathologisch-anatomische Untersuchungen	22
	5. Statistische Methoden	22
IV.	ERGEBNISSE	25
V.	DISKUSSION	40
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	58
VII.	LITERATURVERZEICHNIS	61

I. EINLEITUNG

Schock wird definiert als "akutes generalisiertes Versagen des Kreislaufes, insbesondere der Kreislaufperipherie, mit und ohne Blutdruckabfall und Gewebsschädigung durch Sauerstoffmangel" (Sandritter 1974).

Dieses akute generalisierte Versagen des Kreislaufes im Sinne des Schocksyndroms hat sich im Verlauf der letzten Jahre stark gewandelt. Während früher Hypovolämie und akutes Nierenversagen häufig sehr schnell nach Eintritt des Schocks zum Tode führten, werden diese initialen Komplikationen heute durch die Intensivbehandlung mit Volumensubstitution, hochdosierter Diuretikatherapie und insbesondere durch die Hämodialyse gut beherrscht. Die Verlängerung der Überlebenszeit der Schockpatienten durch diese Maßnahmen hat dazu geführt, daß Spätkomplikationen durch Lungenveränderungen zunehmend stärker in den Mittelpunkt des medizinischen Interesses gerückt sind. Nach einer Latenzzeit von mehreren Stunden bis zu einigen Tagen entwickeln die Schockpatienten, die zum Teil duch die angeführten Maßnahmen über die initialen Komplikationen hinweggeführt werden konnten, eine häufig nicht mehr beherrschbare progrediente respiratorische

Insuffizienz. Diese Lungenveränderungen können sich aus einem Zustand scheinbarer Genesung heraus entwickeln, bevorzugt treten sie jedoch bei solchen Patienten auf, deren Kreislaufstabilisierung schwierig war und die große Volumina zur Anhebung des Blutdruckes benötigten. Bleyl spricht von einer "Perpetuation des Schocks durch die Schocklunge" (Bleyl 1971).

Klinisch manifestiert sich diese Komplikation durch eine zunehmende Tachypnoe, Dyspnoe, Zyanose, Tachykardie und im weiteren Verlauf einen abfallenden Blutdruck.

Entsprechend den unterschiedlichen Ansichten über die Ätiologie existieren eine Fülle von Synonyma für dieses Syndrom: Wet Lung, Respiratory Distress Syndrom, Congestive Atelectasis, Respiratorlunge, Pulmonary Microembolism, Da Nang-Lung, Fettembolielunge, Hömorrhagische Atelektase, Perfusionslunge, Posttransfusionslunge, Posttraumatische Lungeninsuffizienz, Progressive Pulmonary Consolidation, Stiff Lung-Syndrom, White Lung-Syndrom.

Die Lungenveränderungen, die all diesen verschiedenen Bezeichnungen zugrunde liegen dürften, wurden zum ersten Mal von Hardaway (1966) als Schocklunge (shock lung) bezeichnet. Dieser Be-

griff wird im deutschsprachigen Raum vornehmlich von den Klinikern und Pathologen verwendet, "da es sich um eine besondere Form der respiratorischen Insuffizienz im Gefolge von Schockzuständen handelt, und das morphologische Substrat relativ einheitlich erscheint" (Mittermayer 1970). Im amerikanischen Schrifttum wird dagegen der Begriff des "Acute Respiratory Distress Syndrom" (ARDS) zunehmend für diese Folgezustände nach Schock benutzt, wobei von Murray empfohlen wird zur besseren Kennzeichnung genauere pathogenetische Faktoren wie Trauma, Sepsis oder ähnliche ursächliche Faktoren hinzuzufügen.

Übereinstimmend wird in der Literatur berichtet, daß die Inzidenz dieses Syndroms zunimmt. Wenn auch eine genauere Zahlenangabe nicht möglich ist, so wurde für das Jahr 1972 geschätzt, daß in den Vereinigten Staaten etwa 150 000 Patienten pro Jahr an diesem Syndrom erkranken.
Die Zunahme wird auch aus einem Bericht von zwei Intensivstationen in San Franzisko bestätigt, der aufzeigt, daß die Inzidenz des ARDS in den letzten Jahren deutlich zunimmt. 1972 entwickelten 19 Patienten von 868 Einweisungen dieses Syndrom, 1973 35 von 888 und 1974 bereits 58 von 925 Einweisungen(Hopewell/Murray 1976). Diese allgemein akzep-

tierte Zunahme des Syndroms dürfte einmal durch die bessere Diagnostik bedingt sein, zum zweiten jedoch auch durch die bessere intensivmedizinische Betreuung der Patienten in den Frühphasen nach einem Schockgeschehen.

Trotz einer großen Fülle von Literatur und einer weitgehenden Übereinstimmung über die entscheidenden Grundlagen des Schockgeschehens und seiner Behandlung besteht unverändert Unklarheit über die Pathogenese und die klinische und röntgenologische Charakterisierung des ARDS.

In der Literatur wird eine Vielzahl von Faktoren, die im Zusammenhang mit der Frage nach der Entstehung der Schocklunge diskutiert werden, genannt. Einige wichtige, die immer wieder Gegenstand von wissenschaftlichen Arbeiten geworden sind, sind folgende: Hypoxie, Ischämie (Ashbaugh et al. 1969), Störungen der zentralen Gefäßregulation (Moss 1972), Vasoaktive Mediatorsubstanzen (Daily 1970; Clowes et al. 1970; Yonce et al. 1977), Enzym- und Stoffwechselstörungen der Lunge (Mustard 1965; Mills et al. 1968; Wichert von 1975), Surfactantstörungen (Henry 1968; Benzer 1975), Ventilations- und Diffusionsstörungen (Schulz 1975).

Eine zentrale Bedeutung dürfte jedoch den Gerinnungs- und Fibrinolysestörungen zukommen, wie

sie in Form der Disseminierten Intravasalen Gerinnung (DIC) bei den verschiedensten Schockformen mit großer Regelmäßigkeit gefunden werden (Crowell 1955; Hardaway 1961,1966,1967,1973; Bergentz 1970; Rammer/Saldeen 1970; Flute 1971; Olsson/Swedenborg 1974; Mittermayer 1975; Ostendorf et al. 1975; Bone et al. 1976; Blaisdell/Lewis 1977).

Das Konzept der vorgelegten Arbeit beruht auf der Hypothese, daß unabhängig von der Ätiologie des Schocks für alle Formen der Schocklunge eine Störung der Mikrozirkulation ein wesentlicher gemeinsamer Faktor ist. Die schockbedingte Stase und Mikrozirkulationsstörung führt dann mit nachfolgender Azidose zur Thrombozytenaggregation und zur Freisetzung von gerinnungsaktiven Substanzen aus Thrombozyten, Leukozyten und aus ischämisch geschädigten Gewebszellen. Im gesamten Blutkreislauf wird das Gerinnungssystem aktiviert, und es kommt zur disseminierten intravasalen Gerinnung, wobei Fibrinogen und Gerinnungsfaktoren verbraucht werden. Pathogenetisch denkbar ist jedoch auch die Möglichkeit, daß bereits am Anfang des gesamten Geschehens zum Beispiel nach Polytrauma eine Einschwemmung von Gewebsthromboplastin zu dieser disseminierten intravasalen Gerinnung führt, die dann in einem zweiten Schritt eine Alteration der pulmonalen Gefäßpermea-

bilität herbeigeführt. Entscheidend für beide ist aber die disseminierte intravasale Gerinnung, die einmal aus pulmonaler arterieller Hypoperfusion resultiert, zum andern Folge der generalisiert auftretenden Hyperkoagulobilität ist.

Die Tatsache, daß die Lunge wie ein Filter im Hauptschluß des Blutkreislaufes liegt und die entstehenden Thrombozytenaggregate und Fibrinmonomerkomplexe bevorzugt abhängt (Bermann et al. 1971; Bleyl 1971; Bergentz 1972) könnte aufklären, daß dieses Organ bei den schockspezifischen Gerinnungsvorgängen und Folgekomplikationen besonders beteiligt und betroffen ist.

In der vorgelegten Arbeit wurde deshalb zur Induktion einer Schocklunge ein Modell gewählt, bei dem Versuchstieren Thrombin infundiert wird und gleichzeitig das fibrinolytische System durch Tranexamsäure (AMCHA) gehemmt wurde.

Ziel der Untersuchungen sollte sein, am Modell der thrombininduzierten Schocklunge bei Kaninchen folgende Punkte zu untersuchen:

1. Gerinnungsveränderungen in den einzelnen Phasen zu beobachten, wobei diese in Beziehung gesetzt werden sollen zu röntgenologischen Veränderungen in vivo und histologischen Untersuchungen in den verschiedenen Phasen der Schocklungenentstehung. Da in

dem Versuchsmodell die infundierte Thrombinmenge pro Zeiteinheit eine Rolle spielt, wurden zwei Versuchsgruppen gebildet, bei denen Thrombin in unterschiedlichen Konzentrationen über unterschiedliche Zeiträume verteilt infundiert wurde, wobei jedoch die Gesamtmenge für jedes Tier identisch war.

2. Die genannten Gerinnungsveränderungen und die histologischen Alterationen sollten mit den Veränderungen im Blutlactatspiegel korreliert werden, um beurteilen zu können, ob die intravasale Gerinnung ohne zusätzliche Faktoren eine Lactatazidose verursachen kann und diese wiederum die Gerinnungsveränderungen aggravieren würde.

3. Beim Schockgeschehen, insbesondere beim Endotoxinschock, wird über das Auftreten einer intravasalen Hämolyse berichtet, deren Ursache noch umstritten ist (Brain et al. 1967; Flute 1971). In der vorgelegten Arbeit sollte eine Antwort auf die Frage versucht werden, welche Wechselwirkungen beim Schock zwischen einer möglichen intravasalen Hämolyse und einer disseminierten intravasalen Gerinnung bestehen.

II. MATERIALIEN

1. Pharmaka

Pentobarbital-Na (Nembutal^{R}-Abbot)

Äthyl-1-(methyl-1-benzyl-1-imidazol-)5-carboxylat (Etomidate^{R}-Janssen)

Atropinsulfat (Atropinum sulfuricum^{R}- Cascan)

Procainhydroclorid 1% (Novocain^{R}-Hoechst)

Thrombin (Topostasin^{R}-Roche)

Trans-4-aminomethyl-cyclohexan-carbonsäure, AMCHA, (Anvitoff^{R}-Knoll)

Natriumcitrat 3,8%

Physiologische Kochsalzlösung (Biotest)

Äthanol absolut (Merck)

Owren's Veronal Puffer, ph 7,35 (Dade)

Michaelispuffer ph 7,2-7,3 (Roche)

Faktor V - Mangelplasma (Roche)

Faktor VIII - Mangelplasma (Dade)

Calciumthromboplastin (Behring)

Aktiviertes Cephaloplastin (Dade)

Calciumcloridlösung 0,025 mol/1 (Behring)

Rinderthrombin (Dade)

Plaxanlösung (Universitätsapotheke)

Formaldehyd Lösung 37%, säurefrei (Merk)

Säurefreie stabile Elektrolytlösung (Isoton II^{R}- Coulter-Electronics)

2. Labormaterial und Geräte

Katheder Abboven-16^{R} und Abboven-18^{R} (Abbot)

Butterfly-Venenpunktionsbesteck 21 (Abbot)

Röntgenfilm Chronex 4 (Dupont)

Röntgenkasette mit feinzeichnender Folie (Siemens)

Infusionspumpe DAS 234-51 (Sandoz-Medizintechnik)

Coagulometer nach Schnitger und Gross (Amelung)

Thrombelastograph (Hellige)

Wasserbad und Thermostat

Coulter Counter (Coulter Electronics)

Röntgengerät BTS 2 - Deckenstativ (Müller)

3. Versuchstiere

Kaninchen beiderlei Geschlechts, Gewicht zwischen 3,2 kg und 4,8 kg (Kreuzungsrasse)

III. METHODEN

1. Tierversuch

a) Anästhesie und Operation

12 Stunden vor Versuchsbeginn Absetzen fester Nahrung. Injektion von Atropinsulfat 0,04 mg intramuskulär. 30 Minuten später Narkose mit Pentobarbital, 20 mg/kg Körpergewicht in die linke Ohrvene.

Lokalanästhesie mit Novocain 1 ml subcutan im rechten Trigonum caroticum. Aufsuchen der Vena jugularis interna, Einlegen des Katheters, Aboven-16 und Vorschieben der Katheterspitze ca. 7 cm bis in die freipräparierte Arteria carotis dextra, Vorschieben ca. 5 cm weit bis in den Aortenbogen. Unterbindung der beiden Gefäße cranial der eröffneten Stelle(x) (Abb.1).

Anschließend Röntgenkontrolle zur Überprüfung der Katheterspitzenlagen (Abb.2 und Abb.3).

6Stunden Wartezeit bis zum Abklingen der Nachwirkungen von Narkose und Operation (passagere Leukopenie mit relativer Lymphozytose, Abb.4).

Während der Wartezeit Infusion von 9 ml physiologischer NaCl-Lösung zur Deckung des Flüssigkeitsbedarfs

---

(x) Die Unterbindung der A. car.dex. und der V. jug.int. wurde von den Tieren gut vertragen; im Leeerversuch lebten Kaninchen mit einoperierten Kathetern beliebig lange ohne Symptome.

und zur Verhinderung der Thrombosierung der Katheter.

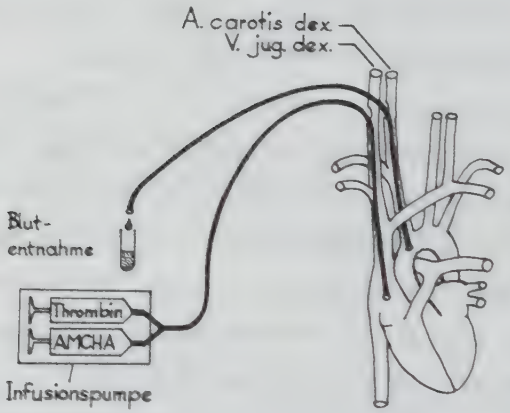


Abb. 1: Schema der Versuchsanordnung

Abb. 2: Pö-Thorax, Kaninchen seitlich, Katheterspitzen im re. Vorhof bzw. im Aortenbogen

Abb. 3: Vorrichtung zum Anfertigen von Thorax-Pö-Bildern bei Kaninchen, a.-p. und d.-s.

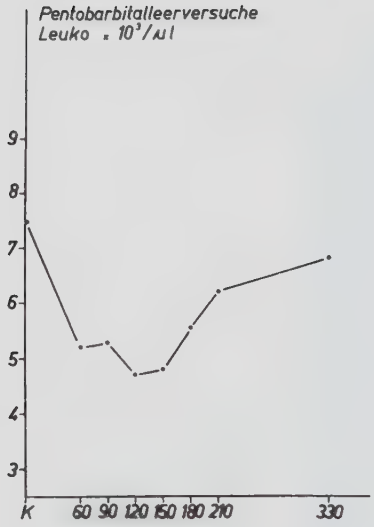


Abb. 4: Leukozytenabfall nach Pentobarbital-Narkose und anschliessende Normalisierung bis 330 Min.

b) Experiment

Thrombininfusion in den re. Vorhof mit Infusionspumpe:

Gruppe I

100 U/kg/h Thrombin gelöst in 12 ml phys. NaCl-Lösung.

Infusionsdauer: 4 $\frac{1}{2}$ h

Gesamtdosis: 450 U/kg

Gruppe II

300 U/kg/h Thrombin gelöst in 12 ml phys. NaCl-Lösung.

Infusionsdauer: 1 $\frac{1}{2}$ h

Gesamtdosis: 450 U/kg

Antifibtinolyse durch AMCHA (Anvitoff^{R})

Identisch für Gruppe I und II:

30 Min. vor Beginn der Thrombininfusion Gabe von 100 mg/kg AMCHA i.v. .

Vom Beginn der Thrombininfusion bis zum Ende des Versuchs kontinuierliche Infusion von 50 mg/kg/h AMCHA i.v. .

Thrombin und AMCHA befanden sich in verschiedenen Infusionsspritzen, wurden aber mittels einer Infusionspumpe über denselben Katheter in den re. Vorhof infundiert (vgl. Abb. 1).

Blutabnahmen

Alle Blutabnahmen für die Laboruntersuchungen erfolgten aus dem arteriellen Katheter (vgl. Abb. 1).

Blutabnahmen während des Experimentes: Kontrollwert (K), nach Beginn der Thrombininfusion:

10 Min, 20, 30, 60, 120,...stündlich.

2. Laboruntersuchungen

Sofort nach Blutentnahme wurden die Thrombelastographie, Leukozyten- und Thrombozytenzählung, Lactat- und Hb im Plasma-Bestimmung durchgeführt.

Die Labortests für Quick, PTT, Faktor V-, Faktor VIII- und Fibrinogen-Bestimmung wurden 24 h nach dem Versuch durchgeführt. Dafür wurde plättchenarmes Plasma bis zur Testaufbereitung in einer Verdünnung von 1:2 mit Michaelispuffer bei -70° C eingefroren.

In Vorversuchen konnte gezeigt werden, daß durch das Einfrieren keine signifikante Veränderung der Gerinnungswerte auftritt. Die nachfolgende Aufstellung zeigt die Ergebnisse einer PTT- und Quick-Bestimmung aus demselben Kaninchenplasma sofort nach Blutentnahme und 24 h nach Aufbewahrung im Eisschrank bei -70° C:

Quick	Sofortbestimmung	nach 24 h
	9,5 sec	9,3 sec
	9,4 "	9,0 "
	9,2 "	9,4 "
	9,8 "	9,3 "
	9,4 "	9,4 "
	9,0 "	8,9 "
	9,5 "	9,6 "
n=7	$\bar{m}$ 9,40 sec	9,41 sec

PTT	Sofortbestimmung	nach 24 h
	21,5 sec	21,7 sec
	22,0 "	21,4 "
	20,7 "	21,2 "
	21,9 "	21,4 "
	20,7 "	20,7 "
	21,2 "	20,9 "
n=6	$\bar{m}$ 21,35 sec	21,22 sec

Für Quick, Faktor V, Faktor VIII und Fibrinogen wurden aus einem Plasmapool gesunder Tiere Eichkurven für Kaninchenplasma erstellt, die in den Abbildungen 3-6 dargestellt sind.

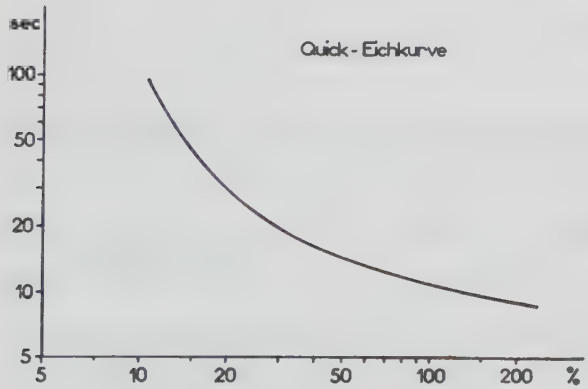


Abb. 5

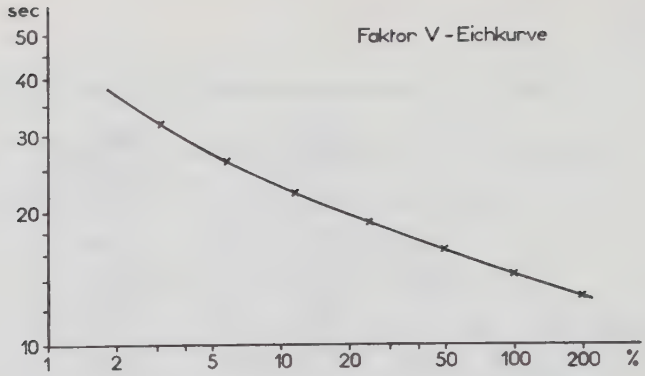


Abb. 6

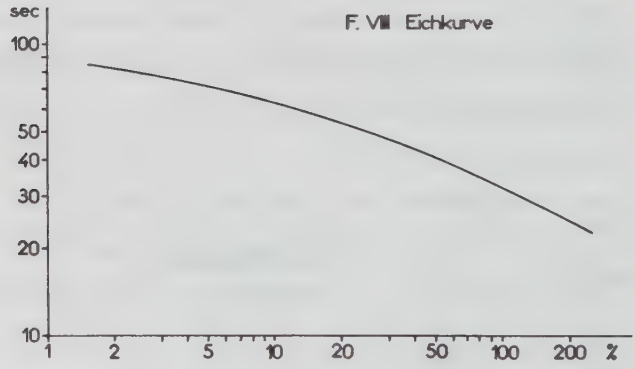


Abb. 7

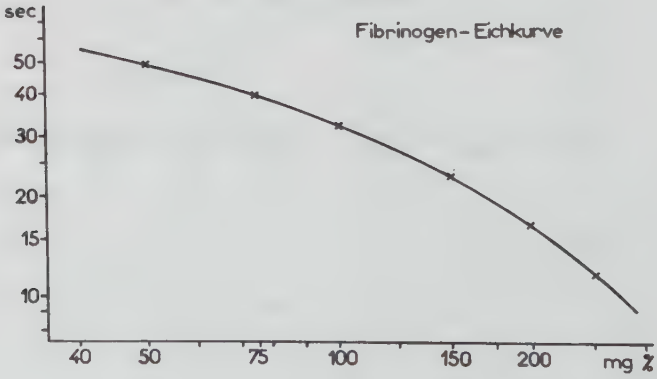


Abb. 8

Testmethoden

a) Äthanol-Gel-Test (Godal et al. 1966)

0,5 ml Citrat-Plasma mit 0,15 ml 50%igem Äthanol gut durchmischen. 10 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur. Beurteilung der Gelbildung mit einer Skalierung von 0 (keine Gelbildung) bis 4+ (ausgeprägte Gelbildung, größter Teil des Plasmavolumens durch Gelbildung verbraucht).

b) Thrombelastographie (nach Hartert 1951)

Photomechanische Aufzeichnung der Gerinnselbildung aus 0,3 ml Vollblut. Berechnung der R-Zeit, der k-Zeit und der Maximalen Amplitude (MA).

c) Partielle Thromboplastinzeit, PTT
(Bell und Alton 1954)

0,1 ml aktiviertes Cephaloplastin zusammen mit 0,1 ml Plasma bei 37° C 120 Sekunden inkubieren. Nach Zugabe von 0,2 ml Calciumclorid Gerinnungszeitbestimmung mit dem Coagulometer.

d) Thrombinzeitbestimmung (Quick 1935; modifiziert nach Biggs und Mac Farlane 1962)

0,1 ml plättchenarmes Plasma, inkubiert 30 sec bei 37° C. Nach Zugabe von 0,2 ml Thromboplastin Gerinnungszeitbestimmung mit dem Coagulometer.

e) Faktor V-Bestimmung (nach Wolf 1953)

Testplasma 1:5 mit Veronalpuffer verdünnt. 0,1 ml dieses Plasmaansatzes mit 0,1 ml Faktor V- Mangelplasma bei 37° C 60 sec inkubiert. Zugabe von 0,2 ml Calciumthromboplastin. Gerinnungszeitbestimmung mit dem Coagulometer.

f) Faktor VIII-Bestimmung (nach Egeberg 1961)

0,1 ml Testplasma verdünnt mit Veronalpuffer. 0,1 ml Faktor VIII-Mangelplasma 25 sec inkubiert mit aktiviertem Cephaloplastin. Zugabe von 0,1 ml Calciumclorid. Gerinnungszeitbestimmung optisch mit Nachweis eines Fibrinnetzes.

g) Fibrinogen (nach Claus 1957)

0,2 ml Testplasma 1:5 mit Veronalpuffer verdünnt. 2 Minuten Inkubation bei 37° C. Zugabe von 0,1 ml Thrombinlösung. Gerinnungszeitbestimmung mit dem Coagulometer.

h) Thrombozytenzählung

Vollblut 1:20 verdünnt mit Plaxanlösung. Direkte Zählung der Thrombozyten in der Neubauer-Zählkammer.

i) Leukozytenzählung

64 µl EDTA-Blut verdünnt in 10 ml Isoton II. Automatisierte Zählung durch den Coulter Counter.

j) Lactat-Bestimmung (nach Gutmann)

1 ml heparinisiertes Frischblut versetzt mit 1 ml eisgekühlter Perchlorsäure. 4 Minuten Zentrifugation bei 3200 Umdrehungen pro Minute. Vom Überstand 0,1 ml in 1 ml Hydrazinpuffer. Nach Zugabe von NAD und LDH Messung der Extinktion. Berechnug nach Wertetabelle.
Testprinzip: L-Lactat + $NAD^+ \xrightarrow{LDH}$ Pyruvat + NAD + H^+

k) Hämoglobin im Plasma

0,1 ml Plasma verdünnt in 1 ml 0,01 %iger Na_2CO_3-Lsg. Messung der Extinktion bei 380, 425 und 450 nm. Berechnung nach der Formel:

(2 x Ext.415 - (Ext.450 × Ext.380)) x Faktor =.

Ergebnis in mg% HbO_2/100ml.

Faktor = 1000 x Verdünnung/1,655 x 79,46.

3. Röntgenaufnahmen

Die intravitalen Röntgenaufnahmen wurden für alle Experimente mit einer Deckenröhre und einer Röntgenhalterung, wie in Abb. 3 dargestellt, angefertigt. In diesen Halterungen lassen sich in kurzen Zeitabschnitten a.-p. und seitliche Röntgenaufnahmen in nahezu identischer Position anferitgen. Eine Veratmungsunschärfe wurde durch sofortige Aufnahme nach Aufrichten der Versuchstiere aus der waagrechten in die

senkrechte Lage eliminiert, da durch den Lagewechsel eine kurzzeitige Apnoe von 2 bis 3 Sekunden provoziert wird. Folgende Belichtungszeiten wurden benutzt:

a-p. Aufnahmen: 35 kV, 20 mAs

seitliche Aufnahmen: 35 kV, 13 mAs.

4. Pathologisch-anatomische Untersuchungen

Regelrechte Sektion in allen Experimenten. Zeitraum zwischen Tod und Sektion 15 Minuten. Aus jedem Lungenlappen wurden je 2 periphere und zentrale Schnitte entnommen. Fixierung in 4 %iger gepufferter Formalinlösung. Folgende Färbungen wurden angefertigt: Hämatoxylin-Eosin, van Gieson, Elastica van Gieson, Azan- und Goldner-Färbung zur näheren Charakterisierung der Thrombusbestandteile. Histologische Untersuchung erfolgte auf folgende Parameter: Mikrothromben, perivaskuläres Ödem, interstitielles Ödem, Endothelschädigung, Zellproliferation, intraalveoläres Ödem.

5. Statistische Methoden

Die bei den einzelnen Tieren gemessenen Kontrollwerte (Normalwerte) wiesen teilweise erhebliche Abweichungen vom Mittelwert auf (Biologische Streuung).

Beispiel: Thrombozytenzahl/cm^3, Gruppe II,
Ko.-Werte zwischen 330 000 und 567 000

Entscheidend für die Verlaufskontrolle sind aber nicht die absoluten Werte, sondern die Veränderungen, also die Differenzen der Meßwerte zu den einzelnen Zeitpunkten des Versuchs.

Beispiel: Gruppe II, Abfall der Thrombozytenzahl

vom Ko.-Wert	auf 20 Min.-Wert	
von 330 000	auf 234 000	Differenz 96 000
von 567 000	auf 450 000	Differenz 117 000

Zur Überprüfung der einzelnen Parameter wurde deshalb der t-Test für abhängige Stichproben verwendet. Dieser Test erfaßt diese Veränderungen, weil er, unabhängig von der Streuung zum Zeitpunkt t_1 und t_2, nur die Differenz der beiden Meßwerte x_1-x_2 berücksichtigt und dann die Mittelwertdifferenz $\bar{x}_1-\bar{x}_2$ betrachtet. Dadurch wird eine Aussage möglich, ob sich der Mittelwert d_1 signifikant von dem Mittelwert d_2 unterscheidet.

Als Signifikanzniveau wurde festgelegt:

$p < 0{,}05$ signifikant

$p < 0{,}01$ hoch signifikant

das heißt, daß die Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner ist als 5% bzw. 1%.

Als zweites wurde zur Überprüfung der Zuverläs-

sigkeit der einzelnen Mittelwerte der Vertrauensbereich des Mittelwertes (oder Mittlere Fehler des Mittels) bestimmt. Dieser errechnet sich aus der Standardabweichung dividiert durch $\sqrt{n}$

Formel: $s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$

IV. ERGEBNISSE

Äthanol-Gel-Test (Abb. 9)

Bei Gruppe I (100 U Thrombin/kg/h) zeigt sich nach 10 Min eine geringe, nicht signifikante Gelbildung. Danach steigt die Kurve stark an ($p < 0,01$). Mit 2,5 (der bis max. 4 reichenden Skala) ist nach 60 Min der Höhepunkt erreicht. Einen zweiten Höhepunkt hat die Kurve bei 180 Min mit dem Wert von 2,2. Schließlich fällt die Kurve nach 300 Min auf 0,2 und nach 360 Min auf 0 ab ($p < 0,01$).

Bei Gruppe II zeigt sich, ausgehend von 0,2 der Skala, schon nach 10 Min eine signifikante Zunahme der Gelbildung, die bereits nach 30 Min mit dem Wert von 3,4 ihr Maximum erreicht. Anschließend erfolgt ein ähnlich steiler Abfall (p 0,01), der nach 120 Min noch 0,6 und nach 180 Min die Nullinie erreicht.

Thrombelastographie (Abb. 10)

Das durchschnittliche Kontroll-TEG bei Kaninchen hat eine R-Zeit von 10 Min, eine K-Zeit von 8 Min und eine MA (Maximale Amplitude) von 60 mm.

Allen TEG's in diesem Versuch ist gemeinsam, daß nach jeweils erreichter Maximaler Amplitude infolge der Fibrinolysehemmung keine spätere Verringerung der Amplitude eintritt.

steil an ($p < 0,01$) und verläuft dann mit flacherem Anstieg bis zu ihrem Maximalwert von 124 sec bei 4 h. Es folgt ein signifikanter Abfall, der bei 6 h mit einem PTT-Wert von 57 sec endet.

Die Kurve der PTT bei Gruppe II zeigt ebenfalls einen schnellen Anstieg und dann ein spitzes Maximum bei 2 h mit einem Wert von 99 sec. Bei 3 h und 4 h erkennt man eine Rückbildung, die aber deutlich geringer ist als bei Gruppe I.

Thromboplastinzeit (Quick), (Abb. 12)

In Gruppe I war der Quick-Wert nach 10 Min leicht erhöht. Dieser Anstieg war zu gering, um statistisch gesichert werden zu können. Anschließend erfolgte ein hoch signifikanter Abfall auf 33 % bei 4 h und ein signifikanter Wiederanstieg bis 6 h.

In Gruppe II war der Quick-Wert bereits nach 10 Min bon 119 % (Kontrollwert) auf 142 % signifikant angestiegen. Es folgte ein steiler Abfall auf 14 % bei 3 h . Der geringe Wiederanstieg zum 4 h-Wert konnte statistisch nicht verifiziert werden.

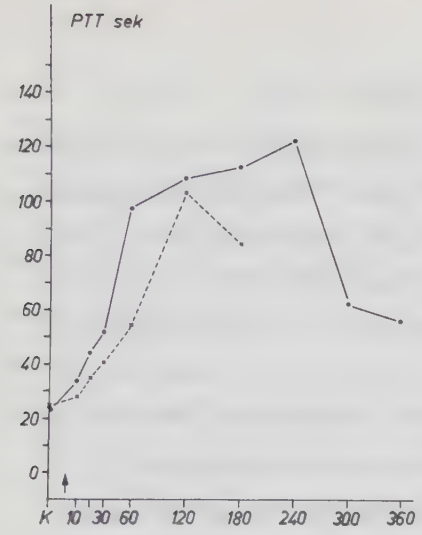


Abb. 11: PTT in Sekunden.

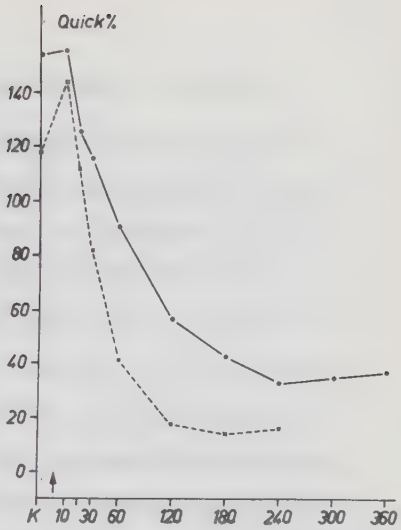


Abb. 12: Thromboplastinzeit (Quick) in Prozent.

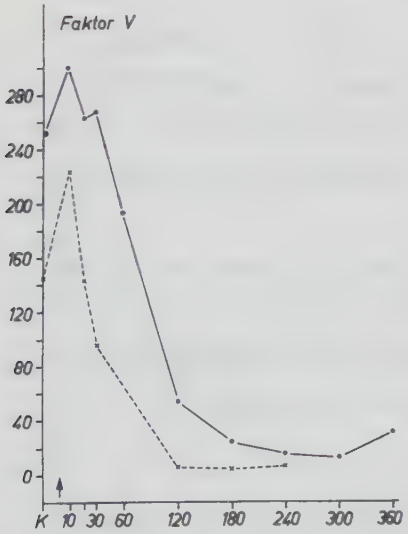


Abb. 13: Faktor V-Aktivität in Prozent.

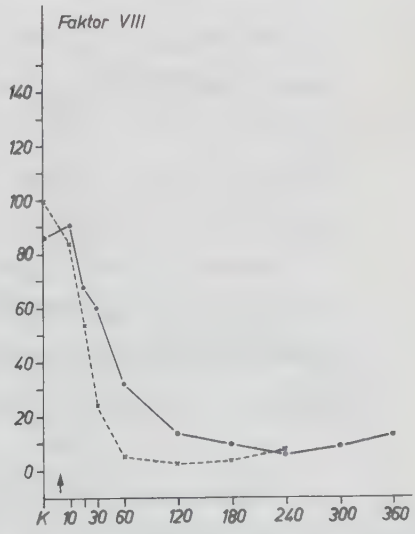


Abb. 14: Faktor VIII-Aktivität in Prozent.

Faktor V- Aktivität (Abb. 13)

Bei beiden Gruppen zeigte der 10 Min-Wert eine signifikante Zunahme der Faktor V-Aktivität gegenüber dem Kontrollwert (Gruppe I von 250 % auf 299 %, Gruppe II von 144 % auf 223 %). Es folgte in beiden Gruppen ein hoch signifikanter steiler Abfall der Aktivität. Bei Gruppe I kam es zwischen 5 h und 6 h zu einem signifikanten Wiederanstieg von 12 % auf 31 %. Der geringe Anstieg bei Gruppe II von 4,5 % (3 h-Wert) auf 7 % (4 h-Wert) konnte statistisch nicht verifiziert werden.

Faktor VIII-Aktivität (Abb. 14)

Bei Gruppe I zeigte sich nach einem anfänglichen kleinen Anstieg (86 % auf 91 %, nicht signif.) ein steiler Abfall der Faktor VIII-Aktivität (7 % bei 4 h, $p < 0,01$). Es folgte ein mäßiger Wiederanstieg auf 14 % bei 6 h ($p < 0,01$).

Gruppe II: Nach einem noch steileren Abfall als in Gruppe I betrug die Faktor VIII-Aktivität nach 60 Min nur noch 4 % ($p < 0,01$). Der geringe Wiederanstieg zu 7,5 % bei 4 h war signifikant.

Fibrinogen (Abb. 15)

Bei Gruppe I fiel die Fibrinogenkonzentration kontinuierlich von 222 mg/100 ml (Kontrollwert) bis

21 mg/100 ml nach 4 h ($p < 0{,}01$). Bei 6 h war ein Wert von 32 mg/100 ml erreicht (Anstieg signifikant).

Der Abfall der Fibrinogenkonzentration bei Gruppe II erfolgte schneller. Der Wiederanstieg in den letzten beiden Stunden war dem von Gruppe I sehr ähnlich.

Thrombozytenzahl (Abb. 16)

Die Thrombozytenzahl fiel im Laufe der 6 h bei Gruppe I von 500 000 auf 178 000, im Laufe der 4 h bei Gruppe II von 460 000 auf 190 000 (hoch signifikant). Die Schwankungen im Kurvenverlauf waren nicht signifikant.

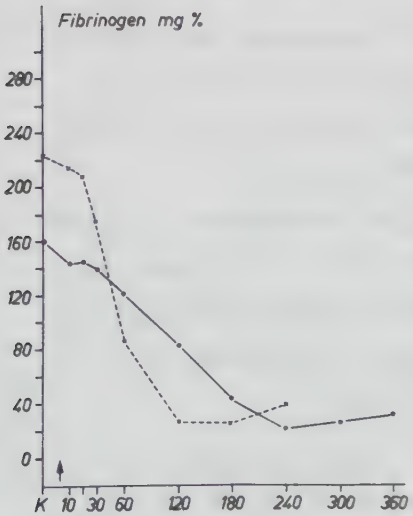


Abb. 15: Fibrinogen

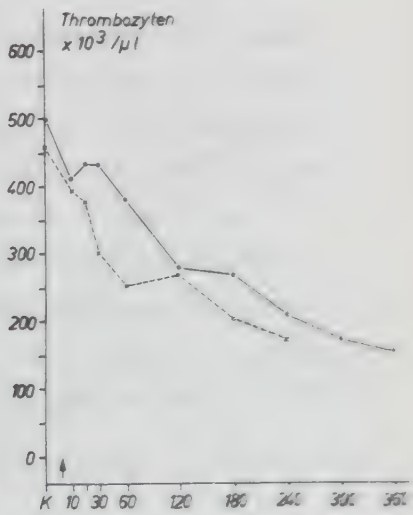


Abb. 16: Thrombozytenzahl

Leukozytenzahl (Abb. 17)

Bei Gruppe I zeigte sich sofort nach Infusionsbeginn ein ausgeprägter Leukozytenabfall. Der Ausgangswert betrug 9 350 /µl; der Tiefpunkt war mit 3 750 /µl nach 120 Min erreicht. Es folgte ein ebenso deutlicher Wiederanstieg bis auf 8 250 /µl nach 360 Min. Abfall und Anstieg waren signifikant.

Auch bei Gruppe II führte ein steiler Abfall ($p < 0,01$) zum Tiefpunkt von 2 250 Leukozyten /µl nach 120 Min. Der nachfolgende Wiederanstieg erreichte nach 240 Min den Wert von 5250 /µl ($p < 0,05$).

Blut-Lactat-Konzentration (Abb. 18)

Bei Gruppe I wurde bis 20 Min nach Infusionsbeginn keine nennenswerte Veränderung des Ausgangswertes (1,5 mmol/l) beobachtet. Danach stieg die Lactatkonzentration kontinuierlich bis zum Endwert von 7,75 mmol/l nach 6 h an ($p < 0,05$).

Bei Gruppe II blieb der Ausgangswert (1,0 mmol/l) nur 10 Minuten unverändert. Der dann folgende Anstieg der Lactatkonzentration war wesentlich steiler als in Gruppe I und hoch signifikant. Der 180 Min-Wert betrug 12,0 mmol/l.

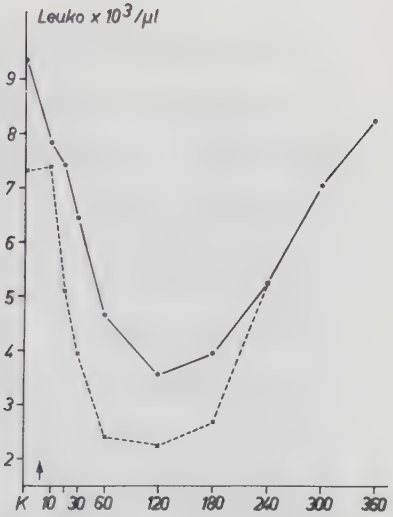


Abb. 17: Leukozytenzahl

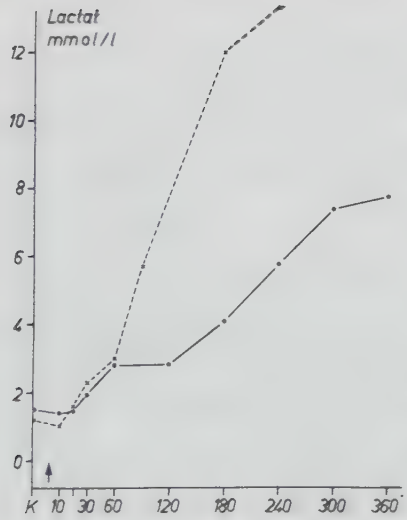


Abb. 18: Blut-Lactat-Konz.

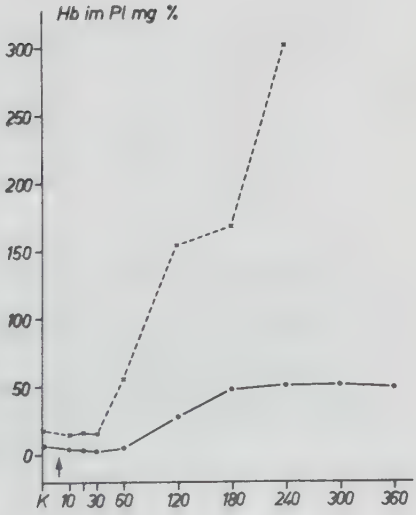


Abb. 19: Hb im Plasma

Hb im Plasma (Abb. 19)

Während bei den meisten vorhergehenden Parametern starke Veränderungen sofort nach Beginn der Thrombininfusion einsetzten (Gerinnungs-Tests, Thrombozyten, Leukozyten), fand sich hier eine Latenzzeit von 60 Minuten bei Gruppe I, und 30 Minuten bei Gruppe II (vgl. auch Lactat).

Erst danach setzte bei Gruppe I ($p < 0,01$, 360 Min-Wert: 40,6 mg/100 ml) eine allmähliche Steigerung und bei Gruppe II eine massive Steigerung der Hb-Werte im Plasma ein ($p < 0,01$, 180 Min-Wert: 168 mg/100 ml).

Röntgenologische Veränderungen

Die röntgenologischen Untersuchungen zeigten in der Frühphase keine wesentlichen Veränderungen bis auf eine gelegentliche Unschärfe der Zwerchfellabgrenzung, die durch Hyperventilation bedingt sein dürfte. 16 Minuten nach Infusionsbeginn zeigten sich besonders in Gruppe II erste verbreiterte Gefäßschatten, die in Projektion auf den Herzschatten besonders gut abgrenzbar waren.

Kurz vor Versuchsende zeigten die Röntgenaufnahmen bei zwei Tieren aus der Gruppe II eine zunehmende diffuse homogene Transparenzminderung, die bei den übrigen fünf Tieren dieser Gruppe nur in sehr geringer Ausprägung feststellbar waren (vgl. Abb. 20 und Abb. 21). Diese Transparenzminderung war gleichmäßig über alle Lungenfelder ausgebreitet und im a.-p.-Strahlengang im Vergleich zur Kontrollaufnahme besonders gut abgrenzbar.

Präfinal stellte sich bei allen Tieren dieser Versuchsgruppe eine teils erhebliche Herzdilatation ein; eine hilusnahe lokalisierte Verschattungsfigur als Ausdruck einer akuten Linksherzschädigung konnte niemals beobachtet werden.

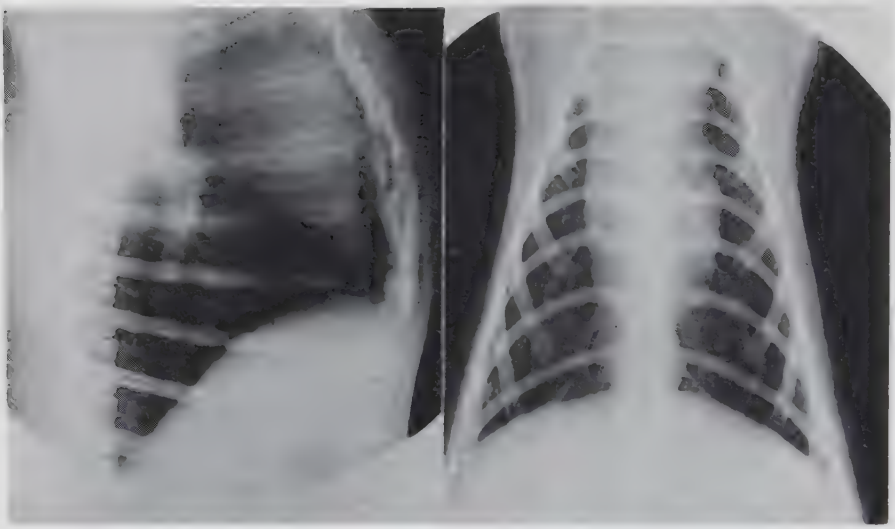


Abb. 20: Röntgenkontrollaufnahmen eines Kaninchens der Gruppe I. Unauffällige Gefäßschatten, regelrechte Transparenz.

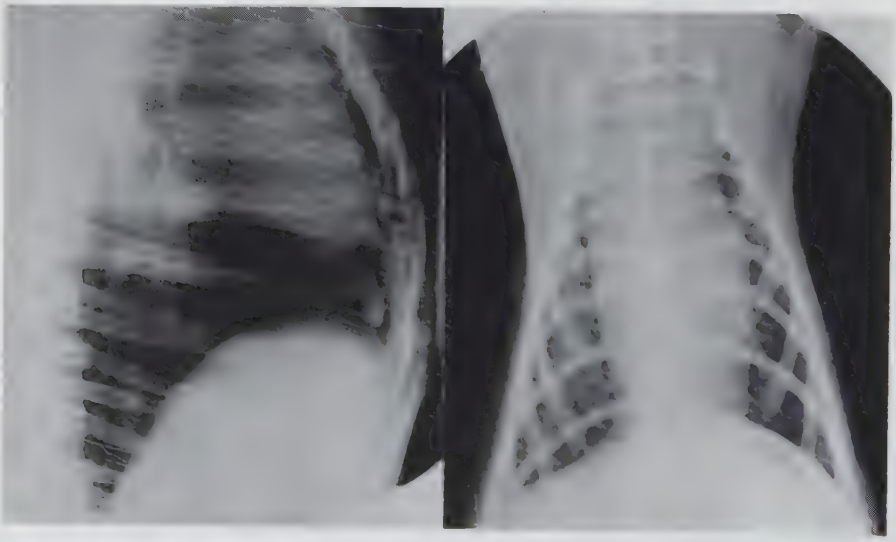


Abb. 21: Gleiches Kaninchen wie Abb. 20; 240 Min nach Beginn der Thrombininfusion, im seitlichen Bild Verbreiterung der Gefäßschatten (↑), im a.-p.-Strahlengang diffuse schleierartige Trübung über der Lunge.

Pathologisch-anatomische Untersuchungen

In Abb. 22 ist das histologische Bild einer Normallunge dargestellt mit feinen unveränderten Alveolarsepten und fehlendem interstitiellem und insbesondere auch perivaskulärem Ödem.

Abb. 23 zeigt ein ausgeprägtes perivaskuläres und peribronchiales Ödem mit vermehrter Lymphbahndilatation und bereits angedeutet verbreiterten Alveolarsepten. Diese Verbreiterung der Alveolarsepten ist auch in Abb. 24 zu erkennen. Dargestellt sind ferner drei mittlere und zum Teil kleinere Lungengefäße, die durch thrombotisches Material verlegt sind. Die abgebildete Arteriole zeigt ein beginnendes perivaskuläres Ödem.

Das volle Ausmaß möglicher interstitieller Veränderungen aus Gruppe II ist in Abb. 25 dargestellt. Man erkennt den deutlich verminderten Luftgehalt durch eine zum Teil extreme Verbreiterung der Alveolarsepten als Hinweis für ein diffus verteiltes interstitielles Lungenödem. Nennenswerte intraalveoläre Ödembildung ist nicht erkennbar.

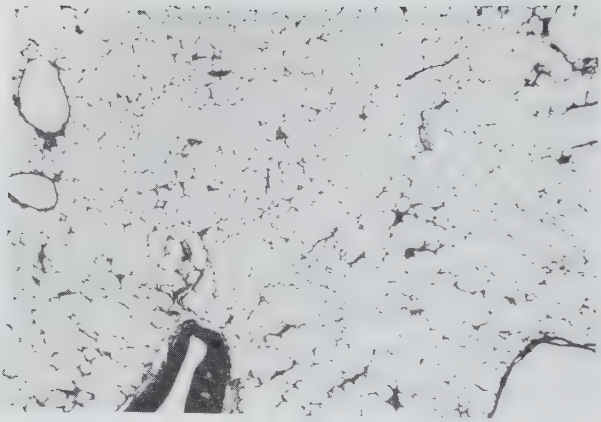


Abb. 22: Normallunge Kaninchen,
HE-Färbung, Vergrößerung 36fach

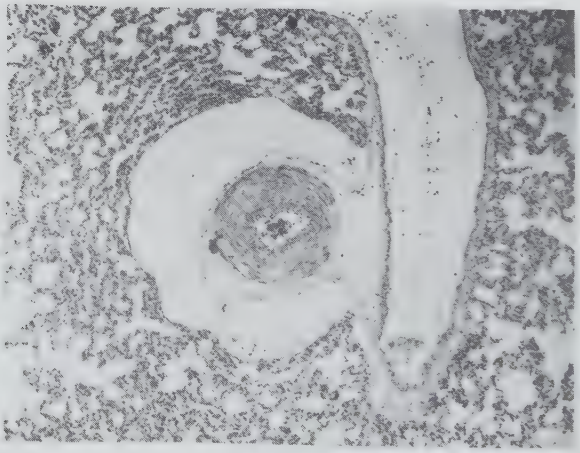


Abb. 23: Kaninchen-Lunge aus Gruppe I.
Dilatierte Lymphbahn, Interstitielles
Ödem. HE-Färbg., Vergr. 90fach.

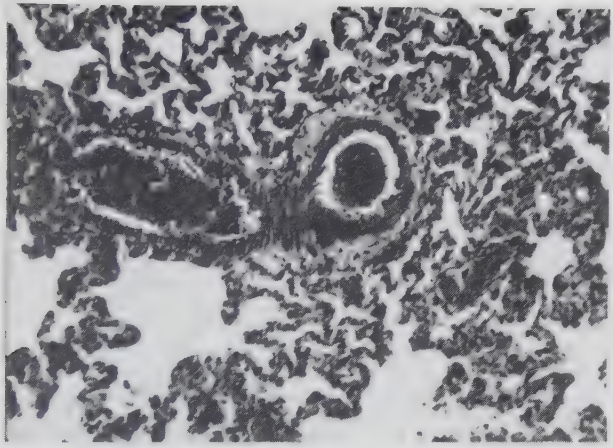


Abb. 24: Kaninchen-Lunge aus Gruppe I. Frischer Thrombus aus Thrombozyten, Fibrin und Erythrozyten in Arteriole mit perivaskulärem Ödem. Thrombus längs u. orthograd getroffen. HE-Färbg., Vergr. 180fach

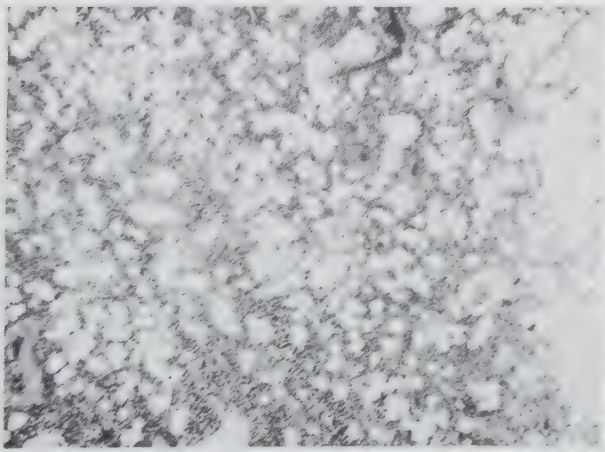


Abb. 25: Kaninchenlunge aus Gruppe II. Interstitielles Ödem, verminderter Luftgehalt. HE-Färbg., Vergr. 36fach.

V. DISKUSSION

Es gibt zahlreiche Faktoren, die ein Schockgeschehen und nachfolgend eine "Akute Respiratorische Insuffizienz" verursachen können. Als Beispiele seien genannt: Sepsis, Verbrennungen, Weichteiltrauma, Blutdruckabfall, Blutverlust, Fettembolie. Denkbar ist, daß bei all diesen Möglichkeiten thromboplastisches Material freigesetzt wird und das Gerinnungssystem in Form einer "Disseminierten Intravaskulären Gerinnung" aktiviert wird.

Gerinnungssystem

Die mögliche pathologische Thrombinbildung im Rahmen dieser Gerinnungsvorgänge wurde im vorliegenden Versuchsmodell ersetzt durch eine kontinuierliche Infusion von Thrombin, ohne dabei, wie in anderen Schockmodellen, hämodynamische Parameter wie Blutvolumen und Blutdruck ändern zu müssen.

Thrombin aktiviert an mehreren Stellen das Gerinnungssystem: gut bekannt und bis in den molekularen Bereich analysiert ist die Wirkung von Thrombin auf Fibrinogen. In einer spezifischen proteolytischen Reaktion wird vom Fibrinogen Fibrinopeptid A und Fibrinopeptid B abgespalten. Das verbleibende Fibrinmonomer polymerisiert sehr rasch mit

anderen Fibrinmonomeren und präzipitiert aus dem Plasma. Es entsteht ein hochmolekulares Gel mit losen Bindungen, die zum Beispiel durch Ansäuerung wieder gelöst werden können. Ebenfalls unter dem Einfluß von Thrombin wird Faktor XIII in die aktivierte Form überführt, unter dessen Wirkung die losen Wasserstoffbrückenbindungen in eine stabile covalente Bindung umgewandelt werden (Deykin 1970).

Die dazu erforderliche Thrombinmenge ist jedoch wesentlich höher als die im vorliegenden Tierversuch verwendete Menge. Geringere Thrombinkonzentrationen in der Größenordnung, wie in den Versuchen infundiert, können aber Faktor XII und Faktor VIII aktivieren und damit eine Verbrauchskoagulopathie induzieren. Überraschenderweise zeigten nun aber die Bestimmungen von Faktor V in beiden Versuchsgruppen einen signifikanten Anstieg des Enzyms direkt nach Beginn der Thrombininfusion, dem ein schneller Aktivitätsverlust folgte. Auch der Faktor VIII zeigte in Gruppe I einen allerdings nicht signifikanten Aktivitätsanstieg. Eventuell hätten noch engmaschigerere Kontrollen in den ersten Minuten nach Beginn der Thrombininfusion einen kurzfristigen Aktivitätsanstieg deutlich gemacht.

Diese Befunde lassen die Schlußfolgerungen zu, daß anfänglich eine Übergerinnbarkeit induziert wur-

de, die durch Überführung von Faktor XII in die aktive Form unter dem Einfluß geringer Thrombinmengen zustande gekommen sein dürfte. Diese Beobachtungen stimmen mit den Ergebnissen von Fedder et al. (1972) überein, die den Faktor V-Aktivitätsanstieg als das früheste Zeichen einer DIC interpretierten. Der weitere Verlauf der gerinnungsphysiologischen Veränderungen in unserem Experiment war gekennzeichnet durch einen Abfall von Faktor V, Faktor VIII, Fibrinogen, während die Global- und Gruppenteste (PTT, Quick, TEG) gleichzeitig eine Gerinnungsstörung im Sinne einer Untergerinnbarkeit anzeigten. Diese Situation, die in vielen klinischen und tierexperimentellen Arbeiten beschrieben wurde (Beller/Theiss 1973; Bradford 1970; Clowes et al. 1970; Leandoer 1968) wird mit dem Begriff "Verbrauchskoagulopathie" treffend bezeichnet. Dabei tritt in den meisten Fällen keine klinisch manifeste Blutung auf wie Hardaway (1967) feststellt, während andere Autoren, meist Pathologen, Mikroblutungen in vielen Organen, insbesondere auch in der Lunge fanden (Bleyl 1971; Lesch/Sandritter 1967; Martin et al. 1968; Simeone 1968).

Blutplättchen

Neben der Aktivierung von Faktor XII und nachfolgender Verbrauchskoagulopathie zeigte sich in der vorliegenden Untersuchung eine kontinuierliche Abnahme der Blutplättchen verbunden mit einer vermehrten Bildung von Plättchenaggregaten. Aus der Literatur ist bekannt, daß unter dem Einfluß von Antigen-Antikörperkomplexen, Kollagen, Latex Partikeln, ADP und Thrombin die Plättchen aggregieren und aus ihren Granula bei der Release-Reaktion Histamin, Serotonin, Prostaglandine und andere lysosomale Enzyme entleeren (Blaisdell 1974; Radegran et al. 1972; Mills et al. 1968; Swank 1968; Rosoff et al. 1971; Mustard et al. 1965). Versuche mit radioaktiv markierten Thrombozyten haben gezeigt, daß diese Thrombozytenaggregate infolge von Trauma und intravaskulärer Gerinnung in der Lunge stärker als in anderen Organen angehäuft werden (Bush/Saldeen 1973; Bergentz 1970, 1971). Verbunden mit diesen Plättchenaggregaten wird ein Druckanstieg im kleinen Kreislauf beobachtet. Während Whitaker (1969), Neuhof et al. (1969) und Mittermayer et al.(1971) als Ursache eine mechanische Verlegung der Lungenendstrombahn postulieren, sind andere Autoren der Ansicht, daß der erhöhte Druck in der A. pulmonalis

Folge der vasokonstriktorischen Wirkung des Serotonin und anderer vasoaktiver Substanzen ist (Olsson et al. 1969, 1970, 1974; Josephson 1974; Wichert/Riesner 1977; Allardyce 1969). Dies würde auch den gleichzeitigen Blutdruckabfall im großen Kreislauf erklären (Serotoninwirkung). Bei noch höherer Thrombinkonzentration (600 U/kg/h) wie sie versuchsweise verwendet wurde, kam es entsprechend dieser Schlußfolgerung sofort nach Infusionsbeginn zu einem ausgeprägten Blutdruckabfall, von dem sich die Tiere nicht wieder erholten und innerhalb von 20-30 Minuten wahrscheinlich als Folge eines akuten Rechtsherzversagens verstarben.

Bei den länger überlebenden Tieren der Gruppe I und II folgte einem anfänglichen Blutdruckabfall eine anhaltende Blutdrucksteigerung. In diesem Zusammenhang wird von Murray noch eine zweite Blutdruckwirkung des Thrombins diskutiert: Wie schon beschrieben, trennt Thrombin vom Fibrinogenmolekül die Fibrinopeptide A und B ab. Dieses Fibrinopeptid A erwies sich als starke vasokonstriktorische Substanz sowohl auf pulmonale als auch auf systemische Gefäße (Murray et al. 1977).

Das Fibrinolytische System

Bei Vorversuchen zum verwendeten Schockmodell wurde den Versuchstieren Thrombin ohne AMCHA in gleicher Dosierung infundiert. Dabei zeigten sich klinisch bei den Gerinnungsparametern und in der Lungenhistologie nur geringe Veränderungen. Saldeen (1976) und Hardaway (1961) konnten in ähnlichen Versuchen nachweisen, daß Mikrothromben zwar entstehen, aber diese sehr schnell durch das fibrinolytische System aufgelöst werden und die Folgeveränderungen somit ausbleiben.

Es ist bekannt, daß die Endothelzellen der Pulmonalgefäße beachtliche Mengen von Plasminogen-Aktivatoren enthalten und die Lunge somit ein erhebliches fibrinolytisches Potential besitzt (Malik et al. 1977; Lough et al. 1975). In Übereinstimmung damit haben Rammer und Saldeen (1970) festgestellt, daß bei Autopsie von im Schock nach Trauma verstorbenen Personen nur diejenigen ausgeprägte Lungenveränderungen mit intravasalen Fibrin- und Plättchenthromben aufweisen, die später als 24h nach dem Schockereignis verstorben sind. Als Erklärung wurde eine Störung der Fibrinolyse gefunden, die frühestens 12-24h nach dem Schockereignis auftritt. Sowohl im Tierversuch als auch bei der Autopsie von

im Schock verstorbenen Patienten konnten nach dem oben genannten Zeitraum niedrige Plasminogen Spiegel und erhöhte Werte von Inhibitoren der Plasminogens gefunden werden (Arfors et al. 1971; Lilienberg et al. 1970). Die Inhibitoren verdrängen kompetitiv die Aktivatoren vom Plasminogen-Molekül.

Ferner wird dem Reticuloendothelialen System (RES) eine Klärfunktion zugesprochen, in dem nachgewiesen werden konnte, daß Fibrinmonomere und kurzkettige Fibrinpolimere von RES-Zellen phagozytiert werden können (Heene 1978). Das RES scheint jedoch nur bei protrahierter mäßiger Stimulation des Gerinnungssystems eine Klärfunktion zu haben, da die Clearence-Kapazität des RES begrenzt ist.

Zusammenfassend wird daraus verständlich, daß die thrombininduzierte Stimulation des Gerinnungssystems im Schock allein noch keine DIC verursachen kann; eine Störung des fibrinolytischen Systems und/oder dessen quantitative Überforderung durch massivste Gerinnungsvorgänge oder Erschöpfung durch langanhaltende Gerinnung sind weitere wesentliche Voraussetzungen zur Auslösung der DIC und deren Folgeveränderungen wie z.B. der Schocklunge. Im vorliegenden Schockmodell konnte dies bestätigt werden, da die Thrombininfusion nur unter gleichzeitiger Fibrinolysehemmung durch AMCHA schockspezi-

fische Veränderungen induzierte, wie sie auch bei menschlichen Schocklungen gefunden werden.

Histologische Veränderungen

Unter den Pathologen herrscht weitgehende Übereinstimmung darüber, daß die pulmonalen Mikrothromben als Zeichen der Gerinnungsstörung ein morphologisches Charakteristikum der Schocklunge sind. Übereinstimmend damit wurden in den untersuchten Kaninchenlungen Mikrothromben bestehend aus Thrombozyten, Erythrozyten und Fibrin gefunden. Die begleitende Ödembildung zeigte bei den einzelnen Tieren starke Unterschiede bezüglich der quantitativen Ausprägung, wobei in Gruppe I die perivaskuläre und in Gruppe II die interstitielle Ödembildung ausgeprägter erschien. Erwähnenswert ist außerdem, daß bei noch höherer Thrombinkonzentration (600 U/kg/h) bereits 10 Minuten nach Versuchsbeginn deutliche Zeichen eines interstitiellen Lungenödems diagnostiziert werden konnten. Dazu passend fanden sich in den Röntgenaufnahmen der frühen Phasen des Versuches verbreiterte Gefäße, die mit hoher Wahrscheinlichkeit einem Gefäßwandödem und perivaskulärem Ödem entsprach. Die in den späten Phasen bei einzelnen Tieren gefundene starke homogene Trübung der gesamten Lunge entsprach patholo-

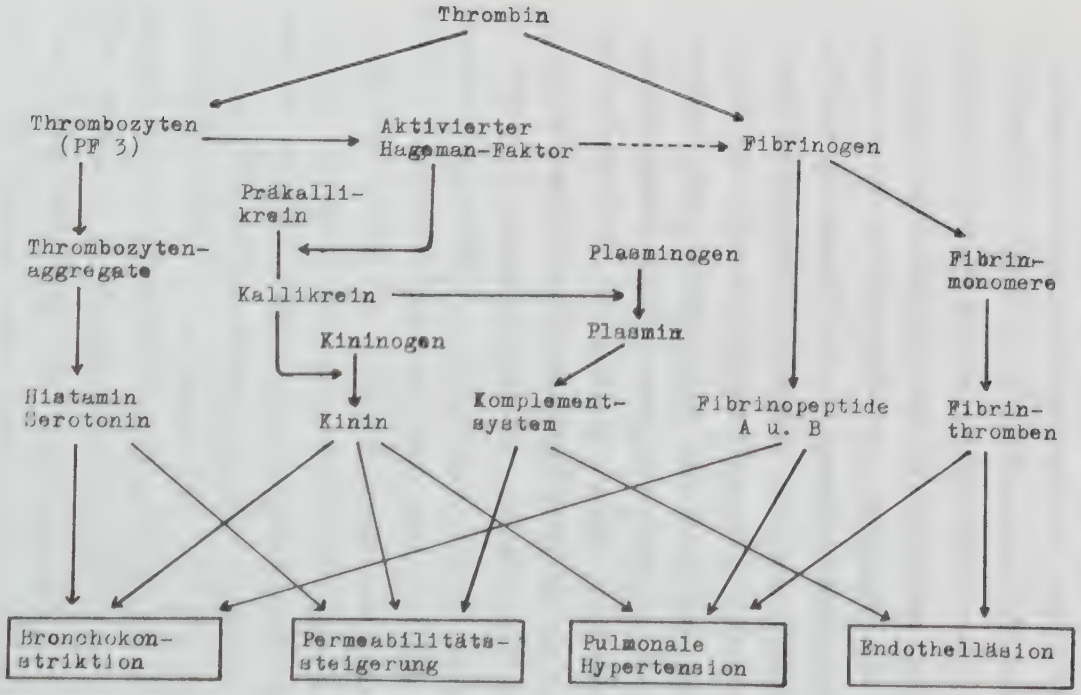
gisch einem Ödem des alveolären Interstitiums, lichtmikroskopisch sichtbar in Form verdickter Alveolarwände und ging einher mit einem erheblich gesteigerten Lungengewicht. Ein beginnendes intraalveoläres Ödem konnte nur vermutet werden, da dieses, solange es sich um freie Flüssigkeit und nicht um hyaline Membranen handelt, mit den hier angewandten herkömmlichen Methoden schwer faßbar ist (Slavin et al. 1975).

Die Ödembildung ist Folge einer gesteigerten Permeabilität der Lungengefäße, deren Ursache noch nicht endgültig geklärt ist; diskutiert werden die pulmonale Hypertension, Histaminfreisetzung aus den Plättchen, frühe, lichtmikroskopisch nicht sichtbare Endothelläsionen durch Fibrinopeptide, Aktivierung des Komplementsystems und Kininfreisetzung. Zur Analyse und Verlaufsbeobachtung des Ödems sind von Pathologen spezielle Fixiermethoden, elektronenmikroskopische Untersuchungen und morphometrische Vermessungen der erhaltenen Bilder durchgeführt worden (Bachofen 1977; Wichert/Riesner 1977; Slavin et al. 1975; Staub 1974; Zimmermann et al. 1971). Übereinstimmend fanden die Untersucher, daß die Ödembildung zunächst im extraalveolären Interstitium, d.h. im perivaskulären und peribronchialen Bindegewebe der Lunge ge-

den Gasaustausch in der Lunge. Durch die Verbreiterung der Alveolarsepten vergrößert sich der Abstand zwischen Alveolarluft und alveolären Kapillaren. Diese verlängerte Diffusionsstrecke hat zunächst keinen Anstieg des pCO_2 im Blut zur Folge, da CO_2 offensichtlich leichter als O_2 durch das Gewebe diffundiert (Thews 1975). Die O_2 Diffusion wird aber durch die interstitielle Ödembildung schon frühzeitig beeinträchtigt und es resultiert ein erhöhter alveolo-artertieller Gradient und ein erniedrigter pO_2 des arteriellen Blutes, der im Zusammenhang mit zunehmender Dyspnoe oft als erster Laborparameter auf das Vorliegen einer Schocklunge hinweist. Der erniedrigte pO_2 des arteriellen Blutes ist aber nicht nur Folge der beschriebenen verminderten O_2-Sättigung im Kapillargebiet der Lungen, sondern eines erheblich gesteigerten Shuntvolumens als Folge der gestörten Mikrozirkulation und oben diskutierter pulmonaler Hypertension.(Schulz/ Schnabel 1975; Rittmann 1971; Bredenberg et al. 1969).

Auch die als irreversibel bekannten Spätschäden beim Vollbild der Schocklunge mit hyalinen Membranen und Leukozyteninfiltraten des Interstitiums können im Zusammenhang mit einem aktivierten Gerinnungssystem erklärt werden. Dabei scheint der Hageman Faktor eine besondere Rolle zu

spielen, indem er in seiner aktiven Form auch als Perkusor die Umwandlung von Kallikreinvorstufen in Kallikrein induziert und damit das Kininsystem aktiviert(Altenähr 1978; Murano 1978; Delin 1967). Kinine verstärken bekanntlich die Gefäßpermeabilität, kontrahieren die Bronchialmuskulatur und fördern die Auswanderung von Leukozyten in deren perivaskulären Raum. Ferner kann der Hageman Faktor über eine Aktivierung von Plasmin das Komplementsystem aktivieren, was eine weitere Freisetzung von Histamin aus den Mastzellen, eine chemotaktische Infiltration des Gewebes mit neutrophilen Leukozyten und Zellnekrosen, wie sie im Rahmen der Schocklunge vorkommen und histologisch nachweisbar waren, verursacht (Clowes et al. 1970; siehe Schema auf Seite 52).



Schematische Darstellung der Zusammenhänge zwischen Gerinnungssytem und pathogenetischen Faktoren der Schocklunge

Laktat und Hämoglobin im Plasma

Die aus den morphologischen Veränderungen resultierenden hypoxämischen Störungen tragen im Gesamtstoffwechsel auf vielfache Weise zur Perpetuierung des Schockgeschehens bei. In den vorliegenden Kaninchenversuchen zeigte sich in dieser Phase ein starker Anstieg des Blutlaktatspiegels, der durch die zunehmende Umstellung der Energiestoffwechsels auf anaerobe Energiegewinnung aufgrund unzureichender O_2-Versorgung der Gewebe zustande kommt. Diese Hypothese wurde durch Farnebo et al. (1977) dadurch bestätigt, daß sie zum Zeitpunkt des exzessiven Laktatanstieges den Beginn des Abfalles der vorher erhöhten Plasmaspiegel von Glukose und freien Fettsäuren als Zeichen eines Mangels an anaerob metabolisierbaren Substanzen nachweisen konnte. Übereinstimmend mit diesem Befund wird in vielen klinischen und experimentellen Arbeiten berichtet, daß der Laktatspiegel im Serum ein guter Gradmesser für die Schwere des Schockgeschehens darstellt und gut mit der Gewebshypoxie korelliert (Farnebo et al. 1977; Huckabee 1970; Vitek 1970; Weil et al. 1970). Im Hinblick auf die Beurteilung des Schockstadiums ist der Laktatspiegel nach Untersuchungen von Lewin et al. (1971) anderen Parametern wie Blut-

gase und pH überlegen. Quantitativ ausgedrückt wird ein Laktatspiegel über 6±1 mmol/l als kritischer Bereich für die Überlebensprognose gewertet (Vitek 1970; Weil 1970; Brode/Weil 1964). Ein weiterer Vorteil des Laktatspiegels zur Schockverlaufskontrolle liegt darin, daß er bei den verschiedensten Schockformen (Endotoxinschock, hämorhagischer- und cardialer Schock etc.) gleichermaßen aufschlußreich ist. Dies einschränkend geben **Peretz** et al. (1965) zu bedenken, daß eine alleinige Verminderung der Leberperfusion auch einen erhöhten Laktatspiegel zur Folge haben kann, da das anfallende Laktat überwiegend in der Leber metabolisiert wird.

Ähnlich wie Laktat stieg, wenn auch geringfügig später, das Hämoglobin im Plasma stark an. Brain und Hourihane (1967) haben hämolytische Vorgänge im Zusammenhang mit Mikrozirkulationsstörungen beschrieben und das Syndrom als "Mikroangiopathische Hämolytische Anämie" bezeichnet. Substanzen, die dieses Syndrom auslösen konnten, waren neben Endotoxin auch Thrombin. Ferner wurden hämolytische Vorgänge im Zusammenhang mit metastasierenden Carzinomen und vorzeitiger Abruptio placentae beobachtet. Da bekannt ist, daß die angeführten Substanzen und Krankheiten eine DIC und Schockzustände erzeugen

können, kann vermutet werden, daß das Plasmahämoglobin an der Aktivierung des Gerinnungssystems im Sinne einer DIC beteiligt ist (Beller/Theiss 1973). Dagegen wird jedoch angeführt, daß erhöhte Plasma Hb-Spiegel bei hämolytischen Anämien und bei Zustand nach Klappenprothesenoperation vorkommen, ohne daß dabei eine DIC beobachtet wird (Markwardt 1975). Tierversuche haben aber gezeigt, daß eine über ein bestimmtes Maß gesteigerte Hämolyse das Gerinnungssystem aktivieren konnte (Flute 1971; Hardaway 1970). Ob dabei das Hämoglobin selbst oder die freiwerdenden Erythrozytenenzyme für die Gerinnungsaktivierung verantwortlich sind, ist noch nicht entschieden.

Blutgerinnung in der II. Phase

In den späten Stadien des Versuches zeigte sich nach Beendigung der Thrombininfusion ein geringer Wiederanstieg des Fibrinogens. Dieser wird kompensatorisch erklärt, da bekannt ist, daß gleichzeitig mit dem Verbrauch eine starke Neuproduktion in der Leber einsetzt, die bei protrahiertem Schockgeschehen häufig zur Überkompensation mit deutlich über der Norm liegenden Fibrinogen-

spiegeln führt. Aus diesem Grund können aus der Höhe des Fibrinogenspiegels keine Schlüsse auf die Schwere der intravasalen Gerinnungsvorgänge gezogen werden. Das gleiche gilt für die Faktoren V und VIII, die im Versuch ebenfalls gering wieder anstiegen. Eine Überkompensation wird allerdings seltener gefunden.

Eine wesentlich deutlichere Normalisierungstendenz wurde aber bei der PTT und im TEG Verlauf festgestellt (vgl. Abb. 10 und Abb. 11), beides Teste, die als Globalteste den gesamten Ablauf der Gerinnung reflektieren. Von einigen Autoren wird diese Verbesserung der Globalteste als prognostisch günstiges Zeichen gewertet (String et al. 1971; Bradford et al. 1970). Wir können dies nicht bestätigen, da trotz der Normalisierungstendenz im weiteren Verlauf alle Tiere verstarben: Es ist anzunehmen, daß in dieser Phase durch die DIC und deren Folgeerscheinungen (Ödem, Hypoxie, Azidose) bereits so ausgeprägte Blutzell-, Endothel- und Gewebsschädigungen aufgetreten sind, so daß diese ihrerseits durch Freisetzung toxischer und thromboplastischer Substanzen die Entstehung von Fibrinmonomeren begünstigen und dadurch eine zeitweise Verbesserung der Gerinnungsparameter bewirken, obwohl die Einzelfaktoren niedrig bleiben (vgl.

Abb. 13 und Abb. 14). Möglicherweise wird hierdurch die weitere Bildung von Mikrothromben mit nachfolgender Gewebsschädigung verstärkt. Dies äußert sich laborchemisch in Form der hohen Laktat- und Plasma Hb-Spiegel. Inwiefern das hohe Plasma-Hb und Laktat direkt eine beschleunigte Gerinnung bei den Global- und Gruppentesten verursacht muß offen bleiben. Bekannt ist allerdings, daß die Azidose als Laktatfolge die Gerinnungsvorgänge aktiviert (Markwardt 1975; Herman 1972).

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Die durchgeführten Untersuchungen zeigten einen phasenhaften Verlauf der Gerinnungsveränderungen, der pathologisch-anatomischen Parameter und eine mögliche Verbindung mit den in den Spätphasen stark ansteigenden Laktat und Hb-Werten.

Der initialen Übergerinnbarkeit folgt die Verbrauchskoagulopathie, wobei zeitlich an der Nahtstelle bereits erste histologische Veränderungen nachweisbar sind, die eine direkte Schädigung des Gefäßendothels in der Frühphase nahelegen mit konsekutivem interstitiellem Ödem. Offen bleiben muß, ob vasoaktive Substanzen aus zellulären Anteilen (Thrombozyten, Leukozyten) oder die Aktivierung des Kininsystems durch Faktor XIIa Kallikrein (vgl. Schema auf Seite 52) die entscheidende Rolle spielen.

In einer zweiten Phase verläuft die zunehmende Ödembildung parallel zum Vollbild der Verbrauchskoagulopathie, röntgenologisch bei einigen Tieren als homogene Verschattung erkennbar.

Praefinal erfolgt scheinbar eine Besserung der Globalteste der Gerinnung, die wahrscheinlich durch das anfallende Laktat und hämolysierende Vorgänge bedingt ist.

Diese phasenhaften Veränderungen erscheinen für die klinische Diagnostik außerordentlich wichtig, da nur bei frühzeitiger Diagnose und entsprechender sofortiger Therapie eine Verbesserung der Überlebenschancen erreicht werden kann.

VII. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALLARDYCE B., HAMIT H.F., MATSUMOTO T., MOSELEY R.:
Pulmonary Vascular changes in hypovolemic shock: Radiography of the pulmonary microcirculation and the possible role of platelet embolism in increasing vascular resistence.
J.Trauma 9: 403-411 (1969)

2. ALTENÄHR E.;
Schock und Intensivmedizin.
Dtsch. med. Wschr. 103: 1671-1674 (1978)

3. ARFORS K., BUSCH CH., JAKOBSON S., LINDQUIST O., MALMBERG P., RAMMER L., SALDEEN T.:
Pulmonary insufficiency following intravenous infusion of thrombin and AMCHA (Tranexamic acid) in the dog.
Acta Chir.Scand. 138: 445-452 (1971)

4. ASHBAUGH D.G., BIGELOW B.B., PETTY T.L., LEVINE B.E.:
Acute respiratory distress in adults.
Lancet 2: 319-323 (1968)

5. BACHOFEN M.:
Postmortem fixation of human lungs for electron microscopy.
Am. Rev. resp. disease 111: 247-255 (1977)

6. BELLER F.K., THEISS W.:
Fibrin derivates, plasmahemogolbin and glomerular fibrin deposition in experimental intravascular coagulation.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 29: 363-373 (1973)

7. BENZER H.:
Oberflächenspannung in der Lunge und Schocklunge.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 81: 455-462 (1975)

8. BERGENTZ S.-E.:
Ursachen der disseminierten intravaskulären Gerinnung im Schock.
aus: Zimmermann W.E., Steib B.I.: Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie.
Stuttgart, Schatthauerverlag: 419-422 (1970)

9. BERGENTZ S.-E., LEWIS D., LJUNGQUIST U.:
Die Lunge im Schock: Thrombozytenanhäufung nach Trauma und intrvasaler Gerinnung.
Langenbecks Arch. Chir. 329: 658-664 (1971)

10. BERGENTZ S.-E., LJUNGQUIST E., LEWIS D.:
The distribution of platelets, fibrin, and erythrocytes in various organs following thrombin infusion.
An experimental study in dogs with and without antifibrinolytic therapy.
Surgery 71: 190-195 (1972)

11. BERMANN I.R., SMULSON M.E., PATTENGALE P., SCHOENBACH S.F.:
Pulmonary microembolism after soft tissue injury in primates.
Surgery 70: 246-253 (1971)

12. BLAISDELL F.W.:
Pathophysiology of the respiratory distress syndrome.
Arch. Surg. 108: 44-49 (1974)

13. BLAISDELL F.W., LEWIS D.:
Respiratory distress syndrome of shock and trauma:
Posttraumatic respiratory failure. Vol.XXI in
series: Major problems in clinical surgery;
1-116 (1977)

14. BLEYL U., HEILMANN K., ADLER D.:
Generalisierte plasmatische Hyperkoagulobilität
und pulmonale hyaline Membranen beim Erwachsenen.
Klin. Wschr. 49: 71-81 (1971)

15. BONE R.C., FRANCIS P.B., PIERCE A.K.:
Intravascular coagulation associated with the adult
Respiratory Distress Syndrome.
Am. J. Med. 61: 585-589 (1976)

16. BRAIN M.C. and HOURIHANE D.O.:
Microangiopathic haemolytic anaemia: The occurrence
of haemolysis in experimentally produced vascular
disease.
Brit. J. Haemat. 13: 135-141 (1967)

17. BRADFORD D.S., FOSTER R.R., NOSSEL H.L.:
Coagulation alterations hypoxemia and fat embolism
in fracture patients.
J. Trauma 10: 307-321 (1970)

18. BREDENBERG C.E., JAMES P.M., COLLINS J., ANDERSON R.W., MARTIN A.M., HARDAWAY R.M.:
Respiratory failure in shock.
Ann. Surg. 169: 392-403 (1969)

19. BRODER G., WEIL M.H.:
Excess lactate: An index of reversibility of shock in human patients.
Science 143: 1457-1459 (1964)

20. BUSCH CHR., SALDEEN T.:
Amount of fibrin in different organs after intravenous,intraportal and intraaortal injection of thrombin in the rat.
Thrombos. Diath. haemorrh. 29: 87-93 (1973)

21. CLOWES G.H.A., FARRINGTON G.H., ZUSCHNEID W., COSSETTE G.R., SARAVIS C.:
Circulating factors in the etiology of pulmonary insufficiency and right heart failure accompanying severe sepsis (peritonitis).
Annals of Surgery 171: 663-678 (1970)

22. CROWELL J.W., REED W.L.:
In vivo coagulation - a probable cause of irreversible shock.
Amer. J. Physiol. 183: 565-569 (1955)

23. DAILY P.O.:
Serum and plasma infusion in human pulmonary artery. Embolic complications.
Arch. Surg. 101: 26-31 (1970)

24. DELIN A., OLSSON P., TEGER-NILSSON A.-C.:
Vasodilatation in the canine leg caused by intra-arterial infusion of thrombin and tissue thromboplastin.
Cardiovasc. Res. 1: 371-378 (1967)

25. DEYKIN D.:
The clinical challenge of disseminated intrvascular coagulation.
New Eng. J. Med. 283: 636-644 (1970)

26. FARNEBO L., FREDHOLM B.B., HAMBERGER B., HJEMDAHL P. and WESTMAN L.:
Cyclic AMP and metabolic substrates in hemotthagic shock of the rat.
Acta Chir. Scand. 143: 9-14 (1977)

27. FEDDER G., PRAKKE E.M., VREEKEN J.:
On the early detection of intravascular coagulation.
Thromb. Diath. haemorrh. 27: 365-376 (1972)

28. FLUTE P.T.:
Disseminated intravascular coagulation.
Progr. Surg. 9: 44-77 (1971)

29. FÖLDI M.:
Lymphologische Probleme in der Pathophysiologie des Schocks unter besonderer Berücksichtigung der Therapie.
Therapiewoche 28: 1753-1757 (1978)

30. HARDAWAY R.M.:
Disseminated intravascular coagulation syndromes.
Arch. Surg. 83: 842-850 (1961)

31. HARDAWAY R.M.:
Syndromes of disseminated intravascular coagulation.
Springfield, C. Thomas (1966)

32. HARDAWAY R.M., JAMES P.M., ANDERSON R.W.,
BREDENBERG C.E., WEST R.L.:
Intensive study and treatment of shock in man.
JAMA 199: 779-790 (1967)

33. HARDAWAY R.M.:
Gerinnungsfaktoren im Schock.
In: Zimmermann W.E., Staib J.: Schock, Stoffwechselveränderungen und Therapie.
Stuttgart, Schattauer Verlag 423-426 (1970)

34. HARDAWAY R.M.:
Shock lung.
Int. Surg. 58: 311-315 (1973)

35. HARDAWAY R.M.:
Disseminated intravascular coagulation as a possible cause of acute respiratory failure.
Surg. Gynecol. Obstet. 137: 419-123 (1973)

36. HEENE D.L.:
Pathophysiologie des Schocks.
Therapiewoche 28: 1742-1752 (1978)

37. HENRY J.N.:
The effect of shock on pulmonary alveolar surfactant.
J. Trauma 8: 756-767 (1968)

38. HERMAN C.M.:
Advances and newer concepts in shock.
Surg. ann. 4: 1-49 (1972)

39. HOPEWELL P.C., MURRAY J.F.:
The adult respiratory distress syndrome.
Ann. Rev. Med. 27: 343-356 (1976)

40. HUCKABEE W.E.:
Hyperlactatemia.
Hevetica Medica Acta 35: 363-376 (1970)

41. JOSEPHSON S., SWEDENBORG J., DAHLGREN S.E.:
Delayed lung lesion in dogs after thombin-induced disseminated intrvascular coagulation.
Acta Chir. Scand. 140: 431-435 (1974)

42. LASCH H.G. and SANDRITTER W.:
Pathologic aspects of shock.
Meth. Achievm. exp. Path. 3: 86- 121 (1967)

43. LEANDOER L.:
Fibrinogen after massive Haemorrhage. Studies on coagulation and fibrinolysis of blood and lymph in dogs.
Acta Chir. Scand.,Suppl. 390: 1-20 (1968)

44. LEWIN I., WEIL M.H., SHUBIN H., SHERWIN R.:
Pulmonary failure associated with clinical shock sates.
J. Trauma 11: 22-35 (1971)

45. LILIENBERG G., RAMMER L., SALDEEN T., THOREN T.:
Intravascular coagulation and inhibition of fibrinolysis in fat embolism.
Acta Chir. Scand. 136: 87-95 (1970)

46. LOUGH J. and MOORE S.:
Endothelial injury induced by thrombin or thombi.
Lab. invest. 33: 130-135 (1975)

47. MALIK A.B., NEWELL J.C.:
Pulmonary perfusion and gas exchange in haemorrhage and shock.
J. Appl. Physiol. 42: 279-286 (1977)

48. MARKWARDT F., NOWAK G., MEERBACH W., RÜDIGER K.D.:
Studies in experimental animals on disseminated intravascular coagulation (DIC).
Thrombos. Diath. haemorrh. 34: 513-521 (1975)

49. MARTIN A., SOLOWAY H., SIMMONS R.:
Pathologic anatomy of the lungs following shock and trauma.
J. Trauma 8: 687-698 (1968)

50. MILLS D.C.B., ROBB I.A., ROBERTS G.C.K.:
The releases of nucleotides, 5-hydroxytryptamine and enzymes from human blood platelets during aggregation.
J. Physiol. 195: 715-729 (1968)

51. MITTERMAYER CH., VOGEL W., BURCHARDI H., BIRZLE H., WIEMERS K., SANDRITTER W.:
Pulmonale Mikrothombosierung als Ursache der respiratorischen Insuffizienz bei Verbrauchskoagulopathie (Schocklunge).
Dtsch. Med. Wschr. 95: 1999-2002 (1970)

52. MITTERMAYER CH., PFRIEME B., VOGEL W., ZIMMERMANN W.E.:
Funktionelle und mophologische Veränderungen der Lungen im Schock.
Langenbecks Arch. Chir. 329: 664-670 (1971)

53. MITTERMAYER CH.:
Pathologie der Schocklunge.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81: 437-443 (1975)

54. MOSS G., STAUNTON C., STEIN A.A.:
Cerebral etiology of the "shock lung syndrome".
J. Trauma 12: 885-890 (1972)

55. MURANO G.:
The "Hagemann" Connection: Interrelationships of Blood Coagulation, Fibrino(geno)-lysis, Kinin Generation and Complement Activation.
Am. J. Hemat. 4: 409-417 (1978)

56. MURRAY J.F.:
Mechanisms of acute respiratory failure.
Am. Rev. Respir. Dis. 115: 1071- 1078 (1977)

56. MUSTARD J.F., MOVAT H.Z., MACMORINE D.R., SENYI A.:
Release of permeability factors from the blood platelet.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 119: 988-991 (1965)

57. NEUHOF H., HECKERS H., MITTERMAYER CH.:
Tierexperimentelle Untersuchungen über die Verlegung der Lungenstrombahn durch Thrombocytenaggregate.
Thrombos. Diath. haemorrh. 21: 93-102 (1969)

58. OLSSON P., SWEDENBORG J., TEGER-NILSSON A.-C.:
Thrombin-induced vasodilatation and hypotension in dogs: Role of fibrinogen, plasma kinins, and blood cells.
Cardiovasc. Res. 3: 56-63 (1969)

59. OLSSON P., RADEGRAN K., TAYLOR G.A.:
Haemodynamic changes resulting from thrombin induced intrvascular coagulation.
Cardiovasc. Res. 4: 443-451 (1970)

60. OLSSON P., SWEDENBORG J., LINDQUIST O.:
Effects of slow defibrinogenation on the canine lung.
J. Trauma 14: 325-329 (1974)

61. OSTENDORF P., BIRZLE H., VOGEL W., MITTERMAYER CH.:
Pulmonary radiographic abnormalities in shock.
Radiology 115: 257-263 (1975)

62. PERETZ D.I., SCOTT H.M., DUFF J., DOSSETTOR J.B., MCLEAN L.D., MC GREGOR M.:
The significance of lactacidaemia in the schock syndrome.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 119: 1133-1141 (1965)

63. RADEGRAN K., SWEDENBORG J., OLSSON P.:
Effect of Defibrinogenation and Acetylsalicylic acid on the ciculatory response to thrombin.
Acta Chir. Scand. 138: 441-444 (1972)

64. RAMMER L., SALDEEN T.:
Inhibition of fibrinolysis in post-traumatic death.
Thromb. Diath. haemorrh. 25: 68-75 (1970)

65. RIEDE U.N., MITTERMAYER CH., HASSENSTEIN J., BENSING K. und SANDRITTER W.:
Pathologisch-anatomische Untersuchungen bei der respiratorischen Insuffizienz durch Schock.
II. Ultrastrukturell-morphometrische Befunde.
Intensivmed. 14: 263-273 (1977)

66. RITTMANN W.W., GRUBER U.F.:
Die patho-physiologischen Veränderungen der Lunge im Schock.
Langenbecks Arch. Chir. 329: 640-657 (1971)

67. ROSOFF C.B., SALZMAN E.W., GUREWICH V.:
Reduction of platelet serotonin and the response to pulmonary embolie.
Surgery 70: 12-19 (1971)

68. SANDRITTER W.:
Zur pathologischen Anatomie des Schocks.
Klin. Wschr. 51: 1-2 (1974)

69. SALDEEN T.:
The microembolism syndrome.
Microvasc. res. 11: 227-259 (1976)

70. SALDEEN T.:
The importance of intravascular coagulation and inhibition of the Fibrinolytic System in experimental fat embolism.
J. Trauma 10: 287-298 (1970)

71. SCHULZ V., SCHNABEL K.H.:
Die Schocklunge.
Internist 16: 82-90 (1975)

72. SIMEONE F.A.:
Pulmonary complications of nonthoracic wounds: A historical perspective.
J. Trauma 8: 625-648 (1968)

73. SLAVIN G., KREEL l., HERBERT A., SANDIN B.:
Pulmonary edema at necropsy: a combined pathological and radiological method of study.
J. Clin. Pathl 28: 357-366 (1975)

74. STAUB N.C.:
State orf the art review. Pathogenesis of pulmonary edema.
Am. Rev. Respir. Dis. 109: 358-372 (1974)

75. STELLAMOR K., BENKE A.:
Zur Diagnose der Schocklunge.
Fortschr. Röntgenstr. 125,6: 527-532 (1976)

76. STRING T., ROBINSON A.J., BLAISDELL F.W.:
Massive trauma. Effect of intrvascular coagulation on prognosis.
Arch. Surg. 102: 406-411 (1971)

77. SWANK R.L.:
Platelet aggregation: its role and cause in surgical shock.
J. Trauma 8: 872-879 (1968)

78. THELEN M., ROMMELSHEIM K., JANSON R., BIERSACK H.J., BIRTEL F.J., STRAATEN H.G., LOUVEN B.:
Röntgenologische Lungenveränderungen bei progressiver pulmonaler Insuffizienz (sog. Schocklunge).
Fortschr. Röntgenstr. 124: 110-119 (1976)

79. THEWS G.:
Pathophysiologie der Diffusionsstörungen der Lunge.
Med. Klin. 70: 991-1010 (1975)

80. WEIL M.H., AFIFI A.:
Experimental and clinical studies on lactate and pyruvate as indicators of the severity of acute circulatory failure (shock).
Circulation 16: 989-1001 (1970)

81. WICHERT P. von:
Lungenstoffwechsel bei Schocklunge.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 81: 444-455 (1975)

82. WICHERT P. von, RIESNER K.:
Die sogenannte Schocklunge, ein Krankheitsbild des Lungenparenchyms.
Langenbecks Arch. Chir. 344: 157-169 (1977)

83. WHITAKER A.N., MC KAY D.G.:
Induction of hypotension in rhesus monkeys and rabbits by intrvenous thrombin ifusion.
Lab. Invest. 20: 79-86 (1969)

84. YONCE L.R., LATRIDIS P.G. and JOYNER W.L.:
Thrombin-induced vasodilatation in the hind limb of dogs.
Blood Vessels 14: 129-134 (1977)

85. ZIMMERMANN W.E., WALTER F., VOGEL W., MITTERMAYER CH.:
Funktionell-klimische Untersuchungen der Lunge im Schock.
Langenbecks Arch. Chir. 329: 671-681 (1971)

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. P. Ostendorf.

Lebenslauf

Am 9.12.1950 bin ich, Erwin Jauch, als Sohn des Landwirts und Zimmermanns Alfons Jauch und seiner Ehefrau Maria, geb. Schweikert, in Schramberg geboren. Die Konfession ist römisch-katholisch.

Zusammen mit zwei Brüdern wuchs ich in der Heimatgemeinde Winzeln, Kreis Rottweil, auf, wo die Eltern ein kleines landwirtschaftliches Anwesen bewirtschafteten.

In Winzeln besuchte ich die Volksschule von 1957 bis 1962.

Den ersten Teil meiner Gymnasialzeit von 1962 bis 1969 verbrachte ich in der katholischen, altsprachlichen Internatsschule des Claretiner-Kollegs in Weißenhorn, Kreis Neu-Ulm.

1969 wechselte ich an das Franziskaner-Kolleg in Rottweil und besuchte dort das altsprachliche Staatliche Albertus-Magnus-Gymnasium, wo ich am 8. Juni 1971 das Abitur ablegte.

Während der anschließenden Grundwehrdienstzeit bei der Bundeswehr war ich im Sanitätsdienst tätig.

Das Medizinstudium in Tübingen begann ich 1972 und konnte es nach dem Praktischen Jahr

in der Universitätskinderklinik und im Kreiskrankenhaus Böblingen am 18. Oktober 1978 abschließen.

Seit März 1979 arbeite ich als Assistentsarzt an der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen in der Abteilung Innere Medizin II; Ärztl. Direktor ist Professor Dr. H.D. Waller.